View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk

brought to you by CORE

provided by Radboud Repository

Radboud Repository

Radboud University Nijmegen

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.
http://hdl.handle.net/2066/24113

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

Infecties met verocytotoxine-producerende Escherichia coli en het hemolytisch-uremisch syndroom

N.C.A.J.VAN DE KAR, A.E.HEUVELINK, E.DE BOER EN L.A.H.MONNENS

Het hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) wordt gekenmerkt door de trias hemolytische anemie, trombocytopenie en acute nierinsufficiëntie. HUS werd voor het eerst beschreven door Gasser et al. in 1955.[1] Er bestaan verscheidene subgroepen van HUS, variërend in klinisch beeld, epidemiologie, prognose, etiologie en pathogenese (tabel 1).[2] HUS voorafgegaan door diarree komt het meest voor en treedt vooral op bij kinderen jonger dan 5 jaar. De hoogste incidentie van deze vorm van HUS, 21,7 per 100.000 kinderen per jaar, wordt gezien in Argentinië. De incidentie in Canada, Groot-Brittannië en de V.S. is 2,6-3,3 per 100.000 kinderen jonger dan 5 jaar, in Nederland 2,0. De diarree is vaak bloederig. HUS voorafgegaan door diarree treedt voornamelijk op in de maanden juli tot oktober en treft net zo vaak jongens als meisjes. De behandeling is symptomatisch: behandeling van de acute nierinsufficiëntie (peritoneale dialyse of hemodialyse), verbetering van de water- en zouthuishouding en bestrijding van eventuele hypertensie. De meeste patiënten herstellen spontaan. In de acute fase van HUS is de sterfte 5 tot 10% en bij nog eens 5 tot 10% van de patiënten verdwijnt de nierschade niet volledig. Een aantal krijgt uiteindelijk chronische nierinsufficiëntie. In de pathogenese van de HUS-vorm voorafgegaan door diarree speelt endotheelschade in de nieren een centrale rol. Morfologisch blijken de endotheelcellen gezwollen en ze laten soms los van de basale membraan. In het lumen van de glomerulaire capillairen worden trombi en fibrine-deposities aangetroffen en in de subendotheliale ruimten accumuleren fibrine, trombocyten en celdébris. Bij kinderen jonger dan 5 jaar vindt men deze trombotische micro-angiopathie in de glomerulaire capillairen. In de nieren van oudere kinderen en volwassenen kunnen tevens de arteriolen en soms zelfs de interlobulaire arteriën zijn aangedaan, hetgeen resulteert in een slechtere prognose. Bij obducties worden vaak tevens microtrombi aangetroffen in andere organen dan de nieren, zoals pancreas, hart, hersenen en longen.

Academisch Ziekenhuis, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
Afd. Kindergeneeskunde: mw.dr.N.C.A.J.van de Kar, assistent-geneeskundige; prof.dr.L.A.H.Monnens, kindernefroloog.
Afd. Medische Microbiologie: mw.ir.A.E.Heuvelink, levensmiddelenmicrobioloog (tevens: Universiteit Utrecht, Faculteit der Diergeneeskunde, vakgroep Voedingsmiddelen van Dierlijke Oorsprong, Utrecht).
Inspectie Gezondheidsbescherming/Keuringsdienst van Waren, Zutphen.
Ir.E.de Boer, levensmiddelenmicrobioloog.
Correspondentie-adres: mw.dr.N.C.A.J.van de Kar.

HUS VOORAFGEGAAN DOOR DIARREE EN INFECTIE MET VEROCYTOTOXINE-PRODUCERENDE ESCHERICHIA COLI

Epidemiologie. In 1977 schreven Konowalchuk et al. dat kweekfiltraten afkomstig van sommige *Escherichia coli*-stammen een irreversibel, cytotoxisch effect lieten zien in gekweekte Vero-cellen (bepaalde cellen afkomstig van apennieren).[3] Dit toxine werd verocytotoxine genoemd. Het verband tussen infectie met verocytotoxine-producerende *E. coli* (VTEC) en HUS werd voor het eerst gelegd door Karmali et al.,[4] die ontdekten dat 11 van 15 patiënten met HUS voorafgegaan door diarree in de acute fase positief waren voor VTEC-infectie. Sindsdien is dit verband uitvoerig bevestigd.[5] Een infectie met VTEC kan asymptomatisch verlopen en kan zich beperken tot milde diarree, bloederige diarree of hemorragische colitis. Bij ongeveer 8% van de mensen die geïnfecteerd worden met VTEC ontwikkelt zich HUS. De VTEC die bij de mens diarree, bloederige diarree en HUS veroorzaakt, wordt ook wel aangeduid als enterohemorragische *E. coli*. De incubatietijd van VTEC-infectie varieert van 3 tot 8 dagen. De gemiddelde excretieduur van VTEC na de aanvang van de diarree is 13 dagen (uitersten: 2-62) bij hemorragische colitis en 21 dagen (5-124) bij HUS.[6] Meestal treedt geen recidief op na door VTEC veroorzaakt diarree-HUS. De tot nu toe

TABEL 1. De etiologie van het hemolytisch-uremisch syndroom (HUS)

HUS	*oorzaak*
infectieus HUS	
met diarree samengaand HUS	verocytotoxine-producerende *Escherichia coli*
	Shigella dysenteriae type I
met neuraminidase verband houdend HUS	*Streptococcus pneumoniae*
andere vorm van HUS	HIV-infectie
niet-infectieus HUS	
idiopathisch	
door medicijnen	ciclosporine, mitomycine, orale anticonceptiva, OKT3,* kinine
systemische ziekten	systemische lupus erythematosus
samenhang met zwangerschap	
samenhang met maligniteit	
samenhang met transplantatie	
erfelijke vorm	autosomaal dominant, recessief
	cobalamine C-deficiëntie
	prostacyclinedeficiëntie
	afwijkingen in het complementsysteem

*Monoklonaal antilichaam gericht tegen CD3-moleculen op T-lymfocyten, toegepast bij bijvoorbeeld niertransplantaties.

geïsoleerde VTEC-stammen produceren 3 verschillende typen verocytotoxine (VT1, VT2 en VT2c; zie verder). In Noord-Amerika en Noordwest-Europa wordt VTEC serotype O157:H7 het frequentst in verband gebracht met HUS en hemorragische colitis, maar andere serotypen komen ook voor.[5] Tevens kunnen bepaalde stammen van *Citrobacter freundii* verocytotoxine produceren en enteritis en zelfs HUS veroorzaken.[7]

HUS voorafgegaan door diarree en VTEC-infectie in Nederland (en omstreken). Van september 1989 tot en met september 1993 werd onderzoek verricht bij patiënten met HUS voorafgegaan door diarree die afkomstig waren uit Nederland, Leuven, Antwerpen en Keulen. Prospectief werden feces en sera van 113 patiëntjes onderzocht.[8] Bij 73% was er sprake van bloederige diarree. Bij 88 van de 113 (78%) patiëntjes werd VTEC-infectie in de acute fase van HUS aangetoond (tabel 2). Bij 76% van deze 88 patiëntjes betrof het serotype O157. Bij 33 (35%) van de 95 familieleden van de 28 HUS-patiëntjes opgenomen in het Academisch Ziekenhuis te Nijmegen werd tevens VTEC in de feces aangetoond. Antilichamen tegen het O157-antigeen werden in de sera van slechts 3 familieleden aangetroffen. VTEC-infectie, en vooral serotype O157, is dus de belangrijkste oorzaak van HUS op de kinderleeftijd in Nederland en delen van België en Duitsland.[8]

Besmettingsbron. VTEC O157:H7 maakt géén deel uit van de normale darmflora bij de mens; wel wordt deze bacterie in de darmen van ongeveer 1% van de gezonde runderen aangetroffen.[5] Voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong vormen dan ook belangrijke transmissiewegen van VTEC O157. VTEC-infecties zijn epidemiologisch in verband gebracht met de consumptie van gemalen rundvlees dat vaak onvoldoende is verhit (gehakt, hamburgers). Het optreden van HUS in de warmere maanden van het jaar hangt mogelijk samen met de ecologie van VTEC, de consumptie van gemalen rundvlees (barbecues) of slechtere bewaarcondities (te hoge temperatuur). Ook ongepasteuriseerde melk, cider en drinkwater en de mens zelf (fecaal-oraal) zijn als besmettingsbron beschreven.[5] In Nederland werden in 1993 180 vleesmonsters onderzocht op de aanwezigheid van VTEC met behulp van de polymerase-kettingreactie (PCR);[9] in 29 (16%) monsters werd VTEC aangetoond. Deze VTEC-isolaten behoorden niet tot de bekende humaan-pathogene VTEC. Sindsdien worden alle rundvleesmonsters die binnenkomen bij de Inspectie Gezondheidsbescherming/Keuringsdienst van Waren (IgB/KvW) te Zutphen onderzocht op de aanwezigheid van VTEC O157 met behulp van selectieve voedingsmedia. Uit 2 van de ongeveer 2000 onderzochte rundvleesmonsters is VTEC O157 geïsoleerd. Op dit moment wordt verder onderzoek verricht naar het vóórkomen van VTEC in de Nederlandse rundveestapel.

TABEL 2. Infectie met verocytotoxine-producerende *Escherichia coli* (VTEC) bij patiënten met het hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) en bij controlepersonen met acute gastro-enteritis

onderzoekmethode	*aantal* met VTEC geïnfecteerde*		
	patiënten met HUS (n = 113)	*controle-personen (n = 65)*	p†
feces			
isolatie VTEC O157	19/90 (21)	1/57 (2)	< 0,001
O157:H7	18/19 (95)	0/57 (0)	< 0,001
O157:H⁻	1/19 (5)	1/57 (2)	< 0,001
VT in feceskweekfiltraat	24/90 (27)	1/57 (2)	< 0,001
vrij fecaal VT	49/90 (54)	1/56 (2)	< 0,001
serologie			
VT-neutraliserend vermogen	4/76 (5)	0/19 (0)	> 0,05
antilichamen tegen LPS van O157	71/110 (65)	1/53 (2)	< 0,001
totaal VTEC-infectie	88/113 (78)	2/65 (3)	< 0,001

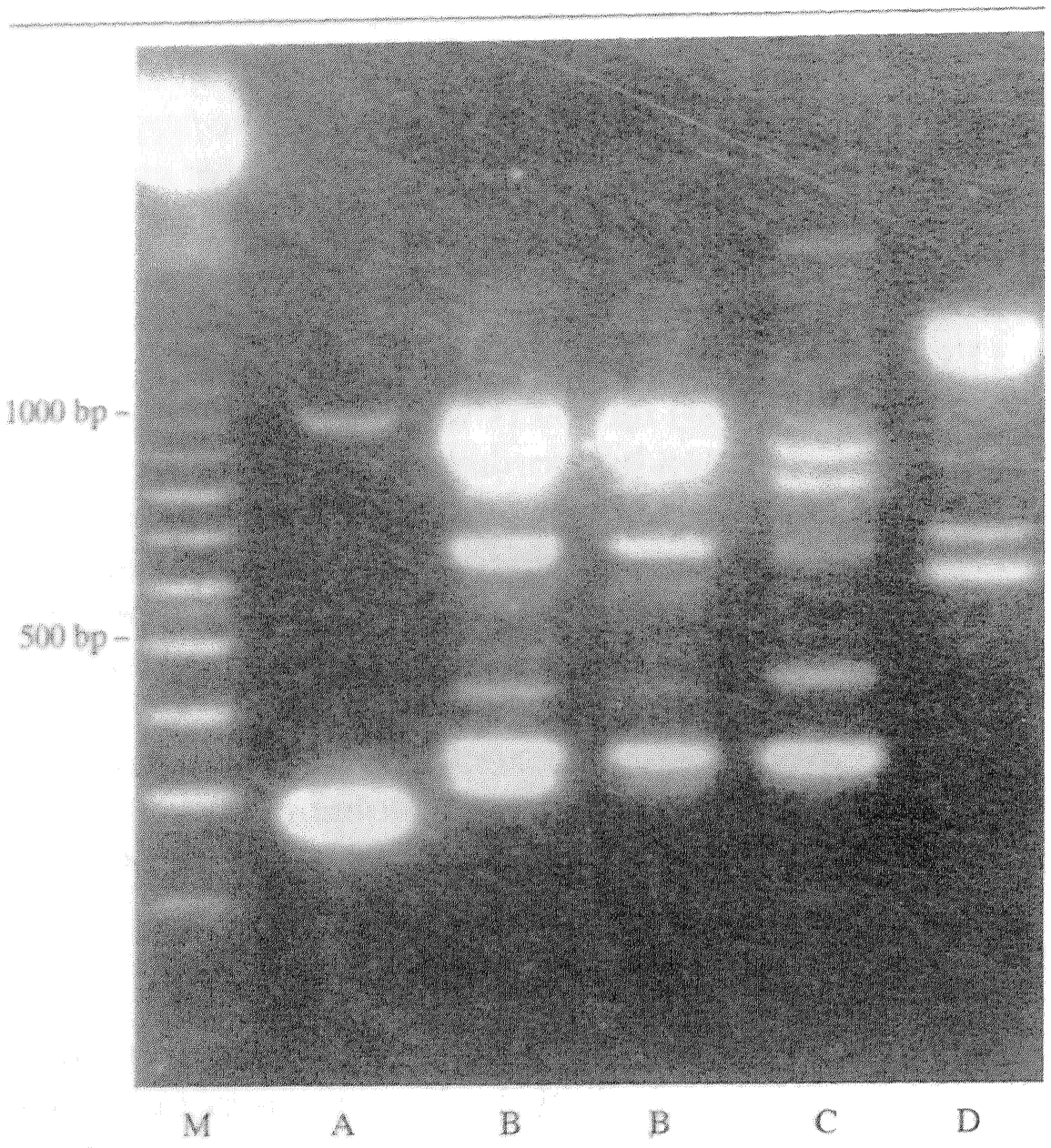
VT = verocytotoxine; LPS = lipopolysaccharide.
*Weergegeven is telkens: het aantal patiënten/het totale aantal onderzochte patiënten (%).
†Waarde van p bij vergelijking van de uitslag bij de HUS-patiënten met die bij de controlepersonen.

DETECTIEMETHODEN VOOR VTEC

Feces. Dat de aantallen VTEC in de gemengde darmflora klein zijn, bemoeilijkt de detectie en isolatie.[10] De eenvoudigste methode voor fecesonderzoek is gebruik van sorbitol-MacConkey-agar. *E. coli* O157:H7 en enkele *E. coli* O157:H⁻-stammen zetten in tegenstelling tot andere *E. coli* geen sorbitol om. Bloederige diarree zou standaard gescreend moeten worden met deze methode.[11] Bewerkelijker, maar sensitiever is het testen van fecesfiltraten alsmede kweekfiltraten van feces of van de isolaten van *E. coli* O157 op de aanwezigheid van verocytotoxine door middel van de Vero-cel-assay of met behulp van specifieke DNA-probes.[12]

Serologie. Serologisch onderzoek naar de aanwezigheid van antilichamen tegen verocytotoxine is niet gevoelig gebleken. Serologisch onderzoek naar antilichamen tegen lipopolysacchariden van VTEC door middel van een ELISA en immunoblotting geeft daarentegen goede resultaten.[13]

Voor epidemiologisch onderzoek worden moleculairbiologische en immunologische technieken (VT-genotypering, een plasmideprofiel, restrictie-enzymdigestie, elektroforese van plasmide en totaal cel-DNA, multilocus-enzym-elektroforese, faagtypering en een antibiogram) aangewend. De VTEC O157-isolaten uit het eerder vermelde Nederlandse epidemiologische onderzoek werden onlangs gekarakteriseerd met behulp van een PCR voor verocytotoxine-genen en het '*E. coli* attaching and effacing' (*eae*)-gen, faagtypering en 'random amplified polymorphic DNA (RAPD)-PCR-fingerprinting'.[14] Van de VTEC O157-stammen was 85% positief voor het VT2-gen en 15% voor het VT1- èn het VT2-gen. Alle geteste stammen bleken in het bezit te zijn van het chromosomale *eae*-gen, dat een belangrijke rol speelt bij de adhesie van de bacterie aan het darmepitheel. RAPD-PCR-fingerprinting wees uit dat de collectie VTEC O157-isolaten een genetisch nauw verwante groep vertegenwoordigde: slechts 4 verschillende DNA-profielen konden worden onderscheiden, waarvan één patroon voor 79% van de isolaten werd gevonden (fi-



Karakterisering van fecale verocytotoxine-producerende *Escherichia coli* (VTEC)-isolaten uit de mens met behulp van 'random amplified polymorphic DNA'-polymerase-kettingreactie-'fingerprinting'. Lanen met onderschrift A, B en C representeren verschillende DNA-bandenpatronen van patiënten met hemolytisch-uremisch syndroom: A: VTEC O157:H7; B: VTEC O157:H7 (2 opeenvolgende isolaten afkomstig van dezelfde patiënt); C: VTEC O111:H$^-$ (andere patiënt); D: *Serratia marcescens*-isolaat; M: referentiepreparaat met DNA-fragmenten die telkens 100 baseparen (bp) groter zijn. Het DNA-bandenpatroon van lanen B werd in 79% van de VTEC O157-isolaten aangetroffen.

guur). Deze karakteriseringstechnieken worden nu gebruikt om de VTEC O157-isolaten uit humane feces, dierlijke feces en vleesmonsters met elkaar te vergelijken. Op deze wijze wordt getracht meer inzicht te verkrijgen in de transmissieroutes van VTEC O157.

VEROCYTOTOXINEN

De moleculaire structuur van 3 typen verocytotoxine is opgehelderd: verocytotoxine-1 (VT1), verocytotoxine-2 (VT2) en verocytotoxine-2-varianten (VT2c). VT1 verschilt slechts in één aminozuur van het Shiga-toxine geproduceerd door *Shigella dysenteriae* type 1. Hierom wordt verocytotoxine ook wel 'Shiga-like' toxine (SLT) genoemd. De meeste VTEC-stammen produceren alleen VT2 of VT1 èn VT2, slechts een beperkt aantal produceert alléén VT1 of VT2c.[11] VT's zijn exotoxinen opgebouwd uit een biologisch actieve A-unit en 5 B-subunits, die het toxine binden aan zijn specifieke receptor. De functionele receptor van verocytotoxine is glycosfingolipide-globotriaosylceramide (Gb3), ook wel bekend als CD77.[15] Zowel het lipidegedeelte als de terminale disaccharide van het molecuul is belangrijk bij de VT-binding. Na binding aan de receptor wordt het toxine geïnternaliseerd, waarna activering van de A-unit plaatsvindt en het A1-fragment vrijkomt. Dit A1-fragment is een specifiek N-glycosidase dat adenine van het ribosomale RNA klieft en zo uiteindelijk de eiwitsynthese van de cel remt.[16] Gb3 is aanwezig in de humane nier en bevindt zich aan de oppervlakte van renale epitheelcellen alsmede glomerulaire endotheelcellen. Gb3 is aanwezig in de glomeruli van nieren van kinderen jonger dan 3 jaar, maar niet in de glomeruli van oudere kinderen en volwassenen.[17]

PATHOFYSIOLOGIE

Adhesie van bacteriën aan de darmmucosa is een belangrijke factor in de pathogenese van intestinale infecties. In tegenstelling tot *S. dysenteriae* is VTEC niet invasief. Aangenomen wordt dat VT's geen belangrijke rol spelen bij de adhesie van VTEC aan de darmwand. Over de receptor Gb3 in humane darmen is weinig bekend. In de hechte adhesie van VTEC aan darmepitheel speelt echter het reeds eerder genoemde *eae*-genproduct, het eiwit intimine (94 kDa), een belangrijke rol.[18]

Verocytotoxine wordt mede als oorzaak beschouwd van de systemische ziekteverschijnselen bij HUS. Wanneer konijnen worden behandeld met verocytotoxine, ontstaat neurologische en intestinale schade met zwelling van endotheel en occlusie van capillairen en arteriolen. Er worden echter geen afwijkingen waargenomen in de nieren. Dit is in overeenstemming met het gegeven dat bij konijnen de Gb3 aanwezig is in het centrale zenuwstelsel en de darmen, maar niet in de nieren.[19] In vitro-studies met verocytotoxine en gekweekte humane veneuze endotheelcellen uit de navelstreng laten zien dat deze cellen onder normale kweekcondities niet gevoelig zijn voor verocytotoxine. Preïncubatie met cytokinen (bijvoorbeeld tumornecrosisfactor-α en interleukine-1β) leidt tot een verhoogde expressie van Gb3 aan het celoppervlak en tot een duidelijke toename in cytotoxiciteit van verocytotoxine voor de navelstrengendotheelcellen.[20] Gekweekte humane glomerulaire capillaire endotheelcellen blijken reeds zonder preïncubatie met cytokinen gevoelig voor VT1 (niet gepubliceerde observatie). Verocytotoxine heeft niet uitsluitend op endotheelcellen een effect; Van Setten et al. toonden aan dat VT1 humane monocyten in vitro kan aanzetten tot het produceren van cytokinen en op deze wijze zelf kan bijdragen aan de inflammatoire respons die wordt waargenomen bij HUS.[21]

PERSPECTIEF

De ontdekking dat VTEC-infectie het merendeel van de gevallen van door diarree voorafgegaan HUS in de V.S. en Noordwest-Europa veroorzaakt, heeft het inzicht in de pathogenese van HUS in de afgelopen 10 jaar een enorme impuls gegeven. Voortzetting van onderzoek naar besmettingsbronnen en transmissieroutes en de mogelijkheden voor eliminatie daarvan is noodzakelijk voor de primaire preventie van VTEC-infecties. Momenteel loopt in Canada een trial waarbij men aan kinderen met bloederige diarree van wie men vermoedt dat zij HUS zouden kunnen krijgen, oraal poreuze partikels gecoat met synthetische oligosaccharide-recepto-

ren voor verocytotoxine toedient.[22] In geval van binding wordt het verocytotoxine geïnactiveerd, waardoor de kans op ontwikkeling van HUS afneemt. Verdere studies van het effect van verocytotoxine op humane glomerulaire endotheelcellen in kweek kunnen toegang tot een nieuwe vorm van therapie verschaffen. Het creëren van een diermodel zou van grote waarde zijn.

Dit onderzoek werd mede mogelijk gemaakt door de Nierstichting (project C90.1021) en het Praeventiefonds Nederland (project 28-2354).

ABSTRACT

Infections with verocytotoxin-producing Escherichia coli and the haemolytic-uraemic syndrome. – Infections with verocytotoxin-producing *E. coli* (VTEC), and especially with serotype O157, are the main cause of haemolytic-uraemic syndrome (HUS) in children in the Netherlands. 8% of the patients infected develop HUS; the incidence is 2/105/year in children under 5 years. The infection may be asymptomatic, but may also lead to mild to haemorrhagic diarrhoea and to haemorrhagic colitis. Up to 10% of the patients die in the acute phase of the disease and in up to another 10% the renal damage does not resolve completely. In 1993 bovine meat samples examined by polymerase chain reaction revealed VTEC in 16% of the cases; however none of the isolated serotypes was known to be pathogenic in humans. Epidemiological investigations are being carried out in the cattle population. Verocytotoxins are exotoxins that bind to surface receptors on cells after which part of the toxin is internalized where it inhibits protein synthesis. The functional receptor is glycosphingolipid globotriaosylceramide, a molecule normally only expressed in the renal glomeruli of children under three years of age.

LITERATUUR

1 Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. Hämolytisch-urämische Syndrome: bilaterale Nierenrinden-Nekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien. Schweiz Med Wochenschr 1955;85:905-9.

2 Remuzzi G, Ruggenenti P. The hemolytic uremic syndrome. Kidney Int 1995;48:2-19.

3 Konowalchuk J, Speirs JI, Stavric S. Vero response to a cytotoxin of Escherichia coli. Infect Immun 1977;18:775-9.

4 Karmali MA, Steele BT, Petric M, Lim C. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing Escherichia coli in stools. Lancet 1983;i:619-20.

5 Boyce TG, Swerdlow DL, Griffin PM. Escherichia coli O157:H7 and the hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 1995;333:364-8.

6 Karch H, Rüssmann H, Schmidt H, Schwarzkopf A, Heesemann J. Long-term shedding and clonal turnover of enterohemorrhagic Escherichia coli O157 in diarrheal diseases. J Clin Microbiol 1995; 33:1602-5.

7 Tschäpe H, Prager R, Streckel W, Fruth A, Tietze E, Böhme G. Verotoxinogenic Citrobacter freundii associated with severe gastroenteritis and cases of haemolytic uraemic syndrome in a nursery school: green butter as the infection source. Epidemiol Infect 1995;114:441-50.

8 Kar NCAJ van de. The hemolytic uremic syndrome in childhood. A study of epidemiology and pathophysiology [proefschrift]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1994.

9 Heuvelink AE, Boer E de, Wernars K. Detectie van Escherichia coli O157:H7 uit rauwe rundvleesprodukten met behulp van een polymerase chain reaction. De Ware(n)-Chemicus 1994;24:25-43.

10 Tarr PI, Neill MA, Clausen CR, Watkins SL, Christie DL, Hickman RO. Escherichia coli O157:H7 and the hemolytic uremic syndrome: importance of early cultures in establishing the etiology. J Infect Dis 1990;162:553-6.

11 Thomas A, Chart H, Cheasty T, Smith HR, Frost JA, Rowe B. Vero cytotoxin-producing Escherichia coli, particularly serogroup O157, associated with human infections in the United Kingdom: 1989-1991. Epidemiol Infect 1993;110:591-600.

12 Scotland SM, Rowe B, Smith HR, Willshaw GA, Gross RJ. Vero cytotoxin-producing strains of Escherichia coli from children with haemolytic uraemic syndrome and their detection by specific DNA probes. J Med Microbiol 1988;25:237-43.

13 Chart H, Smith HR, Scotland SM, Rowe B, Milford DV, Taylor CM. Serological identification of Escherichia coli O157:H7 infections in haemolytic uraemic syndrome. Lancet 1991;337:138-40.

14 Heuvelink AE, Kar NCAJ van de, Meis JFGM, Monnens LAH, Melchers WJG. Characterization of verocytotoxin-producing Escherichia coli O157 isolates from patients with haemolytic uraemic syndrome in Western Europe. Epidemiol Infect 1995;115:1-14.

15 Lingwood CA, Law H, Richardson S, Petric M, Brunton JL, Grandis S de, et al. Glycolipid binding of purified and recombinant Escherichia coli produced verotoxin in vitro. J Biol Chem 1987;262:8834-9.

16 Endo Y, Tsurugi K, Yutsudo T, Takeda Y, Ogasawara W, Igarashi K. Site of action of a Vero toxin (VT2) from Escherichia coli O157:H7 and of Shiga toxin on eukaryotic ribosomes. RNA N-glycosidase activity of the toxins. Eur J Biochem 1988;171:45-50.

17 Lingwood CA. Verotoxin-binding in human renal sections. Nephron 1994;66:21-8.

18 Dytoc M, Soni R, Cockerill III F, De Azavedo J, Louie M, Brunton J, et al. Multiple determinants of verotoxin-producing Escherichia coli O157:H7 attachment-effacement. Infect Immun 1993;61:3382-91.

19 Zoja C, Corna D, Farina C, Sacchi G, Lingwood C, Doyle MP, et al. Verotoxin glycolipid receptors determine the localization of microangiopathic process in rabbits given verotoxin-1. J Lab Clin Med 1992;120:229-38.

20 Kar NCAJ van de, Monnens LAH, Karmali MA, Hinsbergh VWM van. Tumor necrosis factor α and interleukin-1 induce expression of the verocytotoxin receptor globotriaosylceramide on human endothelial cells: implications for the pathogenesis of the hemolytic uremic syndrome. Blood 1992;80:2755-64.

21 Setten PA van, Verstraten HGG, Heuvel LPWJ van den, Karmali MA, Monnens LAH. The role of monocytes in the pathogenesis of the haemolytic uraemic syndrome (HUS). In: Karmali MA, Goglio AG, editors. Recent advances in verocytotoxin-producing Escherichia coli infections. Proceedings of the 2nd International Symposium and Workshop on verocytotoxin (Shiga-like toxin)-producing Escherichia coli infections, 1994 June 27-30, Bergamo (Italy). Amsterdam: Elsevier, 1994:197-200.

22 Armstrong GD, Rowe PC, Orrbine E, Goodyer P, Wells GA, Lior H, et al. Results of phase 1 study into the use of Syncorb-PK for preventing hemolytic-uremic syndrome (HUS). In: Karmali MA, Goglio AG, editors. Recent advances in verocytotoxin-producing Escherichia coli infections. Proceedings of the 2nd International Symposium and Workshop on verocytotoxin (Shiga-like)-producing Escherichia coli infections, 1994 June 27-30, Bergamo) (Italië). Amsterdam: Elsevier, 1994:381-4.

Aanvaard op 23 november 1995

Bladvulling

Onvruchtbaarheid

Noorwegen. – B. VEDELER heeft een statistiek bijeengebracht van 310 gevallen van primaire onvruchtbaarheid d.i. dat een gehuwde vrouw niet zwanger wordt. Hiervan waren 211 aan den man te wijten (gonorrhoe met gevolg 196, lues 3, azoöspermie 4, impotentie 1, intact hymen en vaginismus 4 gevallen, terwijl 3 vrouwen in het tweede huwelijk zwanger werden). Bij de 82 anderen lag de oorzaak aan de vrouw (fibroma uteri 23, atrophia uteri 28, amenorrhoe 8, intact hymen en vaginismus 10, oöphoritis 2, ovariaalcyste 5, haematokele 4, vormingsgebreken 2, uteruspolypen 2, ziekten der constitutie 3 en carcinoom 1.

(Berichten Buitenland. Ned Tijdschr Geneeskd 1896;40I:35.)